

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**



<b>(51) Internationale Patentklassifikation 6:</b> <b>C07D 271/06, 413/04, A61K 31/41, 31/435</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 97/44333</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 27. November 1997 (27.11.97)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP97/02555 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 20. Mai 1997 (20.05.97)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 196 20 041.5      17. Mai 1996 (17.05.96)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> JURASZYK, Horst [DE/DE]; Kleiner Ring 14, D-64342 Seeheim (DE). GANTE, Joachim [DE/DE]; Stormstrasse 4, D-64291 Darmstadt (DE). WURZIGER, Hanns [DE/DE]; Greinstrasse 7b, D-64291 Darmstadt (DE). BERNOTAT-DANIELOWSKI, Sabine [DE/DE]; Liebigstrasse 5, D-61231 Bad Nauheim (DE). MELZER, Guido [DE/DE]; Mörikestrasse 6, D-65719 Hofheim (DE).  <b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, PL, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
<b>(54) Title:</b> 1,2,4-OXADIAZOLES AS ADHESION-RECEPTOR ANTAGONISTS <b>(54) Bezeichnung:</b> 1,2,4-OXADIAZOLE AS ADHÄSIONSREZEPTOR-ANTAGONISTEN  <div style="text-align: center;"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div> <b>(57) Abstract</b> <p>The invention concerns novel compounds of formula (I), in which R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, U, V, W, X, Y, Ar, m, n, n', p and q have the meanings given in claim 1, and their salts. These compounds and their salts inhibit the bonding of fibrinogen to the corresponding receptor and can be used in the treatment of thrombosis, osteoporosis, tumour diseases, apoplexy, cardiac infarction, ischaemia, inflammations, arteriosclerosis and osteolytic diseases.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Neue Verbindungen der Formel (I), worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, U, V, W, X, Y, Ar, m, n, n', p und q die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie deren Salze, hemmen die Bindung von Fibrinogen an den entsprechenden Rezeptor und können zur Behandlung von Thrombosen, Osteoporosen, Tumorerkrankungen, Apoplexie, Herzinfarkt, Ischämien, Entzündungen, Arteriosklerose und osteolytischen Erkrankungen eingesetzt werden.</p>		

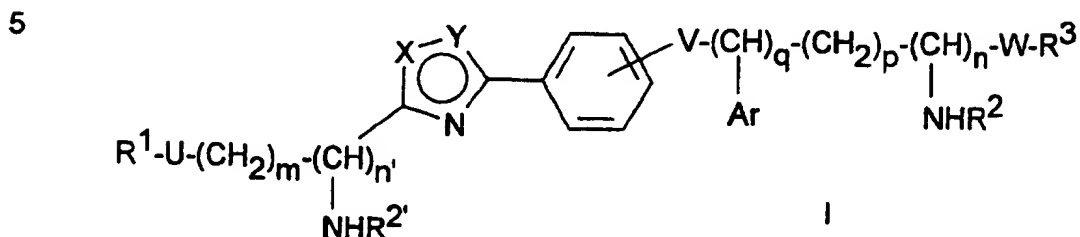
### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

## 1,2,4-OXADIAZOLE AS ADHÄSIONSREZEPTOR-ANTAGONISTEN

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

- 15  $R^1$   $NH_2$ ,  $-C(=NH)-NH_2$ ,  $H_2N-C(=NH)-NH-$ , einen einfach durch  $-C(=NH)-NH_2$  substituierten Phenylrest, einen unsubstituierten oder einfach durch  $NH_2$  substituierten Pyrimidinyl-, Tetrahydropyrimidinyl-, Pyridyl- oder Tetrahydropyridylrest, einen unsubstituierten oder einfach durch Pyridyl substituierten Piperazinyl- oder Piperidinylrest,
- 20 wobei  $NH$ ,  $NH_2$ ,  $-C(=NH)-NH_2$  und  $H_2N-C(=NH)-NH-$  auch einfach durch  $A-CO$ ,  $Ar-alk-CO$ ,  $A-O-CO$ ,  $Ar-alk-O-CO$  oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein können,
- 25  $R^2$ ,  $R^{2'}$  jeweils unabhängig voneinander  $H$ ,  $A-CO$ ,  $A-O-CO$ ,  $A$ -sulfonyl, einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $Hal$ ,  $A$ ,  $A-O$ ,  $A-O-CO$ ,  $CONH_2$ ,  $NH_2$  oder  $NO_2$  substituierten Benzoyl-, Heteroaroyl- oder Phenylsulfonylrest,
- 30  $R^3$   $OH$ ,  $A-O$ ,  $NH-COOR^4$ , einen Aminosäurerest ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Ala,  $\beta$ -Ala, 3-Amino-3-alkylpropionsäure, 3-Amino-3-alkinylpropionsäure, 3-Amino-3-phenylpropionsäure, Aminomalonsäure, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Sar, Ser, Thr, Trp, Taurin, Tyr, Val,
- 35

.BESTÄTIGUNGSKOPIE

- 2 -

wobei die g nannt n Aminosäuren auch derivatisiert sein können, und die Aminosäurereste über die Aminogruppe mit dem R st W verknüpft sind,

- 5       $R^4$       A oder Ar-alk,
- U      eine Bindung oder O,
- 10      V      eine Bindung, O, CONH oder  $S(O)_k$ ,
- W      CO oder  
         falls V eine Bindung und n, p und q Null bedeuten, auch  $SO_2$ ,
- 15      X, Y      jeweils unabhängig voneinander N oder O,  
         wobei  $X \neq Y$ ,
- Ar      unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  
         A-O, A-O-CO,  $CONH_2$ ,  $NH_2$  oder  $NO_2$  substituiertes Phenyl,
- 20      Hal      F, Cl, Br oder I,
- A      Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
- alk      alkylen mit 1-6 C-Atomen,
- 25      m      0, 1, 2, 3 oder 4,
- n, n', q      jeweils unabhängig voneinander 0 oder 1,
- 30      k, p      jeweils unabhängig voneinander 0, 1 oder 2  
         bedeuten,
- 35      wobei, sofern es sich um Reste optisch aktiver Aminosäuren und Amino-  
         säurederivate handelt, sowohl di D- als auch die L-Formen eingeschlos-  
         sen sind,

sowie ihre Salze.

Ähnliche Verbindungen sind aus der EP-A1-0 381 033 bekannt.

5

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem wirken sie als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere die Wechselwirkungen der  $\alpha_v$ -Integrin-Rezeptoren mit Liganden hemmen.

15

Besondere Wirksamkeit zeigen die Verbindungen im Fall der Integrine  $\alpha_v\beta_3$  und  $\alpha_v\beta_5$ . Ganz besonders wirksam sind die Verbindungen als Adhäsionsrezeptor-Antagonisten für den Vitronectin-Rezeptor  $\alpha_v\beta_3$ . Diese Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 265, 11008-11013 und 12267-12271 (1990) beschrieben wird.

20

B. Felding-Habermann und D.A. Cheresh beschreiben in Curr. Opin. Cell. Biol. 5, 864 (1993) die Bedeutungen der Integrine als Adhäsionsrezeptoren für die unterschiedlichsten Phänomene und Krankheitsbilder, speziell in Bezug auf den Vitronectinrezeptor  $\alpha_v\beta_3$ .

25

Die Abhängigkeit der Entstehung von Angiogenese von der Wechselwirkung zwischen vaskulären Integrinen und extrazellulären Matrixproteinen ist von P.C. Brooks, R.A. Clark und D.A. Cheresh in Science 264, 569-71 (1994) beschrieben.

30

Die Möglichkeit der Inhibierung dieser Wechselwirkung und damit zum Einleiten von Apoptose (programmierter Zelltod) angiogener vaskulärer Zellen durch ein cyclisches Peptid ist von P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T.-Hu, G. Klier und D.A. Cheresh in Cell 79, 1157-64 (1994) beschrieben.

35

- 4 -

Der experimentelle Nachweis, daß auch die erfindungsgemäßen Verbindungen die Anheftung von lebenden Zellen auf den entsprechenden Matrixproteinen verhindern und dementsprechend auch die Anheftung von Tumorzellen an Matrixproteine verhindern, kann in einem Zelladhäsions-  
5 test analog der Methode von F. Mitjans et al., J. Cell Science 108, 2825-2838 (1995), durchgeführt werden.

P.C. Brooks et al. beschreiben in J. Clin. Invest. 96, 1815-1822 (1995)  $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten zur Krebsbekämpfung und zur Behandlung tumor-  
10 induzierter angiogener Krankheiten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können daher als Arzneimittelwirkstoffe insbesondere zur Behandlung von Tumorerkrankungen, Osteoporosen, osteolytischen Erkrankungen sowie zur Unterdrückung der Angiogenese im pathologischen Umfeld des Organismus  
15 eingesetzt werden.

Verbindungen der Formel I, die die Wechselwirkung von Integrinrezeptoren und Liganden, wie z. B. von Fibrinogen an den Fibrinogenrezeptor (Glycoprotein IIb/IIIa) blockieren, verhindern als GPIIb/IIIa-Antagonisten  
20 die Ausbreitung von Tumorzellen durch Metastase. Dies wird durch folgende Beobachtungen belegt:

Die Verbreitung von Tumorzellen von einem lokalen Tumor in das vaskuläre System erfolgt durch die Bildung von Mikroaggregaten (Mikrothromben) durch Wechselwirkung der Tumorzellen mit Blutplättchen. Die  
25 Tumorzellen sind durch den Schutz im Mikroaggregat abgeschirmt und werden von den Zellen des Immunsystems nicht erkannt.

Die Mikroaggregate können sich an Gefäßwandungen festsetzen, wodurch ein weiteres Eindringen von Tumorzellen in das Gewebe erleichtert wird. Da die Bildung der Mikrothromben durch Fibrinogenbindung an die Fibrinogenrezeptoren auf aktivierten Blutplättchen vermittelt wird, können die  
30 GPIIa/IIIb-Antagonisten als wirksame Metastase-Hemmer angesehen werden.

Verbindungen der Formel I hemmen neben der Bindung von Fibrinogen, Fibronectin und des Willebrand-Faktors an den Fibrinogenrezeptor der Blutplättchen auch die Bindung weiterer adhäsiver Proteine, wie Vitro-  
35

- 5 -

5 nectin, Kollagen und Laminin, an die entsprechenden Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen. Sie verhindern insbesondere die Entstehung von Blutplättchenthromben und können daher zur Behandlung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündungen und Arteriosklerose eingesetzt werden.

10 Die Eigenschaften der Verbindungen können auch nach Methoden nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 462 960 beschrieben sind. Die Hemmung der Fibrinogenbindung an den Fibrinogenrezeptor kann nach der Methode nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 381 033 angegeben ist. Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung läßt sich in vitro nach der Methode von Born (Nature 4832, 927-929, 1962) nachweisen.

15 Gegenstand der Erfindung sind demgemäß Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als Integrin-Inhibitoren.

20 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, zur Prophylaxe und/oder Therapie von Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Tumorerkrankungen, osteolytischen Krankheiten wie Osteoporose, pathologisch angiogenen Krankheiten wie z. B. Entzündungen, ophthalmologischen Krankheiten, diabetischer  
25 Retinopathie, makularer Degeneration, Myopia, okularer Histoplasmose, rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis, rubeotischem Glaukom, ulcerativer Colitis, Morbus Crohn, Atherosklerose, Psoriasis, Restenose nach Angioplastie, viraler Infektion, bakterieller Infektion, Pilzinfektion, bei akutem Nierenversagen und bei der Wundheilung zur Unterstützung der Heilungs-  
30 prozesse.

Die Verbindungen der Formel I können als antimikrobiell wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, wo Biomaterialien, Implantate, Katheter oder Herzschrittmacher verwendet werden. Dabei wirken sie  
35 antiseptisch. Die Wirksamkeit der antimikrobiellen Aktivität kann durch das



- 6 -

von P.Valentin-Weigund et al., in Infection and Immunity, 2851-2855  
(1988) beschriebene Verfahren nachgewiesen werden.

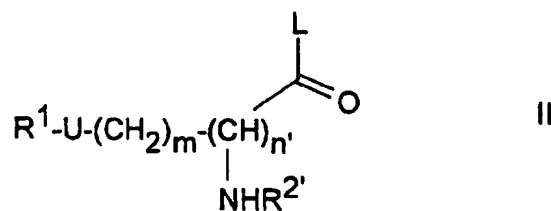
5 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre  
Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie ihrer  
Salze, dadurch gekennzeichnet,

(a) daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer  
funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder  
10 hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

oder,

(b) daß man eine Verbindung der Formel II

15



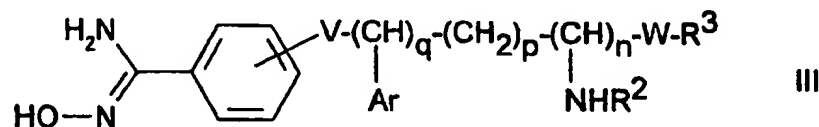
20

worin  $\text{R}^1$ , U,  $\text{R}^{2'}$ , m und  $n'$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen  
haben und L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe  
bzw. leicht nucleophil substituierbare Abgangsgruppe bedeutet,

25

mit einer Verbindung der Formel III

30



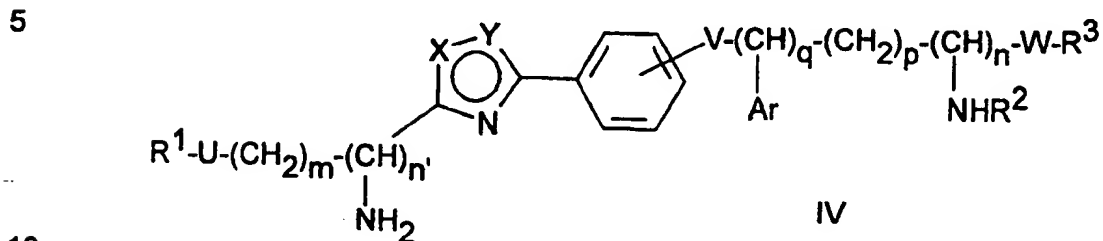
worin V, W,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , Ar, n, p und q die in Anspruch 1 angegebenen  
Bedeutungen haben,

35

umsetzt, oder

- 3 -

- (c) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin n' Null bedeutet, eine Verbindung der Formel IV



worin

n' 0, und

R¹, R³, U, V, W, X, Y, Ar, m, n, p und q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

15

mit einer Verbindung der Formel V



V

20

worin L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bzw. leicht nucleophil substituierbare Abgangsgruppe bedeutet,

umsetzt, oder

25

(d) daß man eine Aminogruppe durch Umsetzung mit einem amidinierenden Mittel in eine Guanidinogruppe umwandelt,

oder,

30

(e) daß man einen Rest R³ in einen anderen Rest R³ umwandelt, indem man einen Ester der Formel I verseift, oder eine Carbonsäure der Formel I verestert,

oder,

35

(f) daß man in Methylsulfinimidoylgruppe in eine Amidin-Gruppe überführt,

- 8 -

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

- 5 Für alle Reste oder Parameter, die mehrfach auftreten, wie z. B. n oder R<sup>2</sup>, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

- 10 Verbindungen der Formel I, die ein oder mehr Chiralitätszentren besitzen, können in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Alle diese Formen (z.B. R- und S-Formen) und deren Gemische (z.B. die RS-Formen) sind in der Formel I eingeschlossen.

- 15 Die vor- und nachstehend aufgeführten Abkürzungen von Aminosäureresten stehen für die Reste folgender Aminosäuren:

15	Ala	Alanin
	Asn	Asparagin
	Asp	Asparaginsäure
	Arg	Arginin
20	Cys	Cystein
	Gln	Glutamin
	Glu	Glutaminsäure
	Gly	Glycin
	Ile	Isoleucin
25	Leu	Leucin
	Lys	Lysin
	Met	Methionin
	Phe	Phenylalanin
	Pro	Prolin
30	Sar	Sarkosin
	Ser	Serin
	Thr	Threonin
	Trp	Tryptophan
	Tyr	Tyrosin
35	Val	Valin.

- 9 -

Ferner bedeuten nachstehend:

	BOC	tert.-Butoxycarbonyl
	CBZ	Benzyloxycarbonyl
5	DCCI	Dicyclohexylcarbodiimid
	DMF	Dimethylformamid
	Et	Ethyl
	Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
10	Me	Methyl
	MBHA	4-Methyl-benzhydrylamin
	Mtr	4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl
	OBu	tert.-Butylester
	OMe	Methylester
15	OE	Ethylester
	POA	Phenoxyacetyl
	TFA	Trifluoressigsäure
	Trt	Trityl (Triphenylmethyl).
20	Sofern die vorstehend genannten Aminosäuren in mehreren enantiomeren Formen auftreten können, so sind vor- und nachstehend, z. B. als Bestandteil der Verbindungen der Formel I, alle diese Formen und auch ihre Gemische (z. B. die DL-Formen) eingeschlossen. Ferner können die Aminosäuren, z. B. als Bestandteil von Verbindungen der Formel I, mit	
25	entsprechenden an sich bekannten Schutzgruppen versehen sein.	

In den vorstehenden Formeln hat Alkyl 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. Alkyl bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

35

- 10 -

Ferner bedeutet Alkyl Cyclobutyl, Methylencyclobutyl, Cyclopentyl, Methylencyclopentyl, Cyclohexyl oder Methyl encyclohexyl, Methylen-cyclopropyl oder Cyclopropyl.

- 5 Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, ferner auch Butylen, Pentylen oder Hexylen.

Alkinyl bedeutet vorzugsweise Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl oder Hexinyl.

10

Alkanoyl bedeutet vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl, Heptanoyl, Octanoyl, ferner Nonanoyl oder Decanoyl.

- 15 Arist Phenyl, vorzugsweise - wie angegeben - monosubstituiertes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Methylphenyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p- Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p- Chlorphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl.
- 20
- 25
- 30

- Aralkanoyl bedeutet vorzugsweise Benzoyl, unsubstituiertes, vorzugsweise - wie angegeben - monosubstituiertes Phenylacetyl, im einzelnen bevorzugt Phenylacetyl, o-, m- oder p-Methoxyphenylacetyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenylacetyl, o-, m- oder p-Fluorphenylacetyl, o-, m- oder p-
- 35

- 11 -

5 Bromphenylacetyl, o-, m- oder p- Chlorphenylacetyl, o-, m- oder p-Methylphenylacetyl, o-, m- oder p-Ethylphenylacetyl, o-, m- oder p-Aminophenylacetyl, o-, m- oder p-Nitrophenylacetyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenylacetyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenylacetyl, weiter bevorzugt 3-Phenylpropionyl, 4-Phenylbutyryl, 5-Phenylpentanoyl oder 6-Phenylhexanoyl.

10 Alkoxycarbonyl bedeutet vorzugsweise Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Pentyloxycarbonyl, ferner auch Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl oder Hexyloxycarbonyl.

15 Alkylsulfonyl bedeutet vorzugsweise Methylsulfonyl, weiterhin Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, sek.-Butylsulfonyl oder tert.-Butylsulfonyl, ferner auch Pentylsulfonyl oder 1-, 2- oder 3-Methylbutylsulfonyl.

20 Heteroaroyl ist vorzugsweise Furan-2- oder 3-carbonyl, Thiophen-2- oder 3-carbonyl, Pyrrol-1-, 2- oder 3-carbonyl, Imidazol-1-, 2-, 4- oder 5-carbonyl, Pyrazol-1-, 3-, 4- oder 5-carbonyl, Oxazol-2-, 4- oder 5-carbonyl, Isoxazol-3-, 4- oder 5-carbonyl, Thiazol-2-, 4- oder 5-carbonyl, Isothiazol-3-, 4- oder 5-carbonyl, Pyridin-2-, 3- oder 4-carbonyl, Pyrimidin-2-, 4-, 5- oder 6-carbonyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-carbonyl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-carbonyl, Tetrazol-1- oder 5-carbonyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-carbonyl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-carbonyl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-carbonyl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-carbonyl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-carbonyl, Pyridazin-3- oder 4-carbonyl, Pyrazin-carbonyl, Benzofuran-2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-carbonyl, Indol-1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-carbonyl, Benzimidazol-1-, 2-, 4- oder 5-carbonyl oder Chinoliny-2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-carbonyl.

30  $R^1$  bedeutet vorzugsweise  $NH_2$ ,  $-C(=NH)-NH_2$ ,  $H_2N-C(=NH)-NH-$ , 4-Piperazinyl, 4-(4-Pyridyl)-piperazin-1-yl, weiter bevorzugt einen durch  $-C(=NH)-NH_2$  para-substituierten Phenylrest, 5-Pyrimidinyl oder 2-Amino-5-pyrimidinyl, 1,4,5,6-Tetrahydropyrimidinyl oder 2-Amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl, 2-Amino-3,4,5,6-tetrahydropyridin-4- oder 5-yl, 3- oder 4-

- 12 -

Piperidinyl oder 1-(4-Pyridyl)-piperidin-3- oder 4-yl, ferner 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder 2-Amino-4- oder 5-pyridyl.

- 5  $R^2$  ist vorzugsweise H, Alkanoyl, Alkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl, unsubstituiertes Benzoyl, Heteroaroyl oder Alkylsulphonyl, vorzugsweise wie angegeben - monosubstituiertes Benzoyl, im einzelnen bevorzugt Benzoyl, o-, m- oder p-Methylbenzoyl, o-, m- oder p-Ethylbenzoyl, o-, m- oder p-Propylbenzoyl, o-, m- oder p-Isopropylbenzoyl, o-, m- oder p-tert-Butylbenzoyl, o-, m- oder p-Aminobenzoyl, o-, m- oder p-Aminocarbonyl-  
 10 benzoyl, o-, m- oder p-Nitrobenzoyl, o-, m- oder p-Methoxybenzoyl, o-, m- oder p-Ethoxybenzoyl, o-, m- oder p-Fluorbenzoyl, o-, m- oder p-Brombenzoyl, o-, m- oder p-Chlorbenzoyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylbenzoyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylbenzoyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorbenzoyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorbenzoyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibrombenzoyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorbenzoyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-,  
 15 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-brombenzoyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxybenzoyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Phenylsulfonyl oder p-Tolylsulfonyl.
- 20 Die in der Bedeutung für  $R^3$  genannten Aminosäuren und Aminosäurereste können auch derivatisiert sein, wobei die N-Methyl-, N-Ethyl-, N-Propyl-, N-Benzyl-, N-Phenethyl- oder  $C_\alpha$ -Methylderivate bevorzugt sind.
- 25 Ganz besonders bevorzugt bedeutet  $R^3$  Hydroxy, Alkoxy, Ala,  $\beta$ -Ala, 3-Amino-3-alkylpropionsäure, 3-Amino-3-alkinylpropionsäure, 3-Amino-3-phenylpropionsäure, Asn, Asp, Gly, Pro, Sar, Ser, N-Benzylglycin, N-Phenethylglycin, N-Benzyl- $\beta$ -alanin, N-Phenethyl- $\beta$ -alanin, Aminomalonsäure, sowie die Alkylester, insbesondere die Methyl- oder Ethylester der  
 30 vorstehenden Aminosäuren bzw. Aminosäurederivate.
- 35

- 13 -

Alkoxy bedeutet vorzugsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy oder tert.-Butoxy.

5 Weiter bevorzugt sind die Propyl-, Butyl-, tert.-Butyl-, Neopentyl- oder Benzylester der Carboxygruppen.

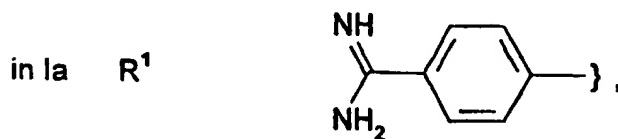
10 Ferner sind bevorzugt die Derivate von Asp und Glu, insbesondere die Methyl-, Ethyl, Propyl, Butyl, tert.-Butyl, Neopentyl- oder Benzylester der Seitenketten-carboxygruppen, ferner auch Derivate von Arg, das an der -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>-Gruppe mit einem Acetyl-, Benzoyl-, Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylrest substituiert sein kann.

15 Aminoschutzgruppe bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl, Phenylacetyl, Benzoyl, Toluyl, POA, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl, CBZ ("Carbo-benzoyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC, Mtr oder Benzyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

20 Ist in den Verbindungen der Formel I der Parameter n', n oder q gleich Null, so fehlt auch der Rest NHR<sup>2</sup>, NHR<sup>2</sup> bzw. q.  
Die Bedeutung von X ist immer ungleich der von Y.

25 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ig ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I ange-  
30 gebene Bedeutung haben, worin jedoch



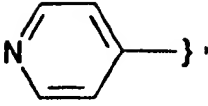
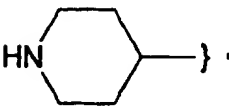
35     U     eine Bindung,  
m, n, n', p und q     0,



-14-

		X	O,
		Y	N,
		V	eine Bindung und
		W	CO bedeuten;
5			
	in Ib	R <sup>1</sup>	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{array} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{ } \} .$
10		U	eine Bindung,
		m, n und n'	0,
		X	O,
		Y	N,
		V	O,
		p	1 oder 2 und
15		W	CO bedeuten;
	in Ic	R <sup>1</sup>	$\text{HN} - \text{C}_6\text{H}_{10} - \text{ } \} .$
20		U	eine Bindung,
		n, n' und p	0,
		X	O,
		Y	N,
		V	eine Bindung und
25		W	CO bedeuten;
	in Id	R <sup>1</sup>	$\text{HN} - \text{C}_6\text{H}_{10} - \text{ } \} .$
30		U	eine Bindung,
		m, n, n', p und q	0,
		X	O,
		Y	N,
		V	eine Bindung und
35		W	SO <sub>2</sub> bedeuten;

- 15 -

	in le	R <sup>1</sup>	
5		U n, n' und p X Y V W	eine Bindung, O, O, N, eine Bindung und CO bedeuten;
10	in lf	R <sup>1</sup>	einen einfach durch -C(=NH)-NH <sub>2</sub> substituierten Phenylrest, 4-Piperidyl oder 4-Pyridyl,
		R <sup>3</sup>	OH oder β-Ala,
15		U V W X Y m n, n' p	eine Bindung, eine Bindung oder O, CO, O, N, 0, 1, 2 oder 3, 0 und 1 bedeuten;
20			
25	in lg	R <sup>1</sup>	
		U m und n' X Y V p n W	eine Bindung, O, O, N, O oder CONH, 1, 1 und CO bedeuten;
30			

35 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,

- 16 -

Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I können erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind ins-

-19-

5 besondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem 10 Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte 15 Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

20 Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die 25 oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind. 30 Die COOH-Gruppen in Asparaginsäure und Glutaminsäure werden bevorzugt in Form ihrer tert.-Butylester geschützt (z. B. Asp(OBut)).

35 Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit

- 18 -

ander n starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Die Tritylgruppe wird zum Schutz der Aminosäuren Histidin, Asparagin, Glutamin und Cystein eingesetzt. Die Abspaltung erfolgt, je nach gewünschtem Endprodukt, mit TFA / 10% Thiophenol, wobei die Tritylgruppe von allen genannten Aminosäuren abgespalten wird, bei Einsatz von TFA / Anisol oder TFA / Thioanisol wird nur die Tritylgruppe von His, Asn und Gln abgespalten, wogegen sie an der Cys-Seitenkette verbleibt.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken

- 19 -

zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolys der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

5

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt. Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel neu. Sie können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

10

In den Verbindungen der Formel II bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester oder ein Imidazolid, die üblicherweise in den verschiedenen Peptidkupplungsmethoden eingesetzt werden.

15

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Amidkomponente der Formel II bzw. des Alkylierungsderivates der Formel III kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

20

25

30

35

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF);

- 20 -

Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

5

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, unter Zusatz einer Base und bei Temperaturen wie oben angegeben.

10

In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise Cl oder Br.

Derivate mit freier primärer oder sekundärer Aminogruppe werden zweckmäßig in geschützter Form umgesetzt. Als Schutzgruppen kommen die zuvor genannten in Frage.

15

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $R^1$   $H_2N-C(=NH)-NH-$  bedeutet, kann man eine entsprechende Aminophenylverbindung mit einem amidinierenden Mittel behandeln. Als amidinierendes Mittel ist 1-Amidino-3,5-dimethylpyrazol (DPFN) bevorzugt, das insbesondere in Form seines Nitrats eingesetzt wird. Man arbeitet zweckmäßig unter Zusatz einer Base wie Triethylamin oder Ethyl-diisopropylamin in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 120 °C, vorzugsweise zwischen 60 und 120 °C.

20

Zur Veresterung kann man eine Säure der Formel I ( $R^3 = OH$ ) mit einem Überschuß eines Alkohols ( $R^3 =$  Alkoxy oder Benzyl) behandeln, zweckmäßig in Gegenwart einer starken Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise zwischen 20 und 50 °C.

25

Umgekehrt kann ein Ester der Formel I ( $R^3 =$  Alkoxy oder Benzyl) in die entsprechende Säure der Formel I ( $R^3 = OH$ ) umgewandelt werden, zweckmäßig durch Solvolyse nach einer der oben angegebenen Methoden, z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 40 °C, vorzugsweise zwischen 10 und 30 °C.

30

35

- 21 -

Zur Herstellung eines Amidins der Formel I ( $R^1 = -C(=NH)-NH_2$ ) kann man an ein Nitril der Formel I ( $R^1 = CN$ ) Ammoniak anlagern. Die Anlagerung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit  $H_2S$  in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z.B.  $CH_3I$ , in den entsprechenden S-Alkyl-imidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit  $NH_3$  zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von  $HCl$  in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt, oder c) das Nitril mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen  $-60$  und  $+30^\circ$ .

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B.



- 22 -

Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

5 Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

10 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und  
15 Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

20 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen  
25 Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur  
30 rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten  
35 verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Glucose-, Konservierungs-, Stabilisierungs-

- 23 -

und/oder Netzmitt I, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

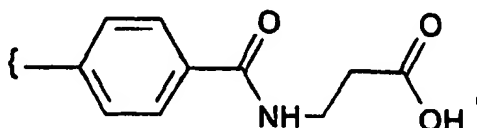
- 5 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von Hypertonie und Herzinsuffizienz verwendet werden.

- 10 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den  
15 verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

- 20 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit  
25 Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel, wobei auch eine Trennung der nachfolgend beschriebenen Isomeren erfolgt, und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

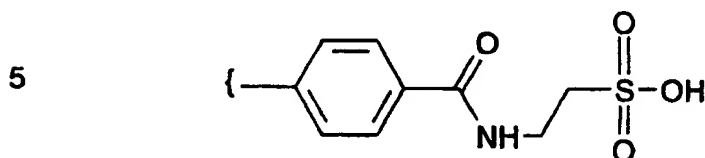
- 30 Der in den nachfolgend aufgeführten Beispielen vorkommende 4-(Carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl-Rest bedeutet

35



- 24 -

der 4-(Sulfoethylaminocarbonyl)-phenyl-Rest bedeutet



### 10 Beispiel 1

Eine Lösung aus 14,7 g 3-Cyanbenzoesäure, 21,5 g Hydroxylaminhydrochlorid und 58 g Kaliumcarbonat in 600 ml Methanol und 25 ml Wasser wird unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf, löst den Rückstand in Wasser, säuert an und erhält nach Abtrennung des Niederschlags 16,8 g 3-[Amino-(hydroxyimino)methyl]-benzoesäure, F. 220°.

Eine Lösung aus 13,3 g 3-[Amino-(hydroxyimino)methyl]-benzoesäure ("C") und 12,23 g 4-Cyanbenzoylchlorid in 150 ml Eisessig wird unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf, kristallisiert aus DMF um, und erhält 3-[5-(4-Cyanphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzoesäure, F. > 300°.

Eine Lösung aus 2,0 g 3-[5-(4-Cyanphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzoesäure, 1,25 g  $\beta$ -Alanin-tert.-butylester-hydrochlorid, 1,2 g HOBt, 1,45 g N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid und 1,53 g N-Methylmorpholin in 25 ml DMF wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 2,86 g 5-p-Cyanphenyl-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, F. 188-190°.

2,8 dieser Verbindung wird in einer Mischung aus 40 ml Pyridin, 5 ml Triethylamin und 5 ml DMF unter Eiskühlung mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und man erhält nach üblicher Aufarbeitung 2,96 g 5-p-Thiocarbamoylphenyl-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, F. 173-178°.

2,9 g der zuletzt genannten Verbindung werden in 100 ml Aceton suspendiert und mit 16,9 ml Methyljodid bei Raumtemperatur gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 3,71 g 5-p-Methylsulfinimidoylphenyl-3-

- 25 -

[3-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydroiodid, F. 183-185° (Zers.).

5 Eine Lösung aus 3,6 g 5-p-Methylsulfonimidoylphenyl-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydroiodid und 5,6 g Ammoniumacetat in 300 ml Methanol wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1,8 g 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, F. 298-302° (Zers.).

10 1,0 g 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol wird in 12 ml HCl-gesättigtem Dioxan unter Zusatz von 2,4 ml Wasser bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 0,86 g 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 291-292°.

15 Analog erhält man durch Esterhydrolyse

von 5-p-Amidino-phenyl-3-[4-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol

20 5-p-Amidino-phenyl-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, F. 293°.

### Beispiel 2

25 Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 3-Cyanphenol und Hydroxylamin-hydrochlorid das 3-[Amino-(hydroxyimino)methyl]phenol, Hydrochlorid, F. 220°.

Durch anschließende Umsetzung mit 4-Cyanbenzoylchlorid erhält man 3-[5-(4-Cyanphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenol, F. 212-217°.

30 Dieses Produkt ergibt mit Bromessigsäure-tert.-butylester das 5-p-Cyanphenyl-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, F. 118-123°.

Durch Reaktion analog Beispiel 1 erhält man daraus 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

35 Durch Esterspaltung erhält man daraus 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(carboxymethoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 288-290°.

- 26 -

Analog erhält man durch Esterhydrolyse

von 5-p-Amidino-phenyl-3-[4-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol

- 5                    5-p-Amidino-phenyl-3-[4-(carboxymethoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 288° (Zers.).

### Beispiel 3

- 10       Eine Lösung aus 3,25 g 4-(1-BOC-piperidin-4-yl)-buttersäure und 2,43 g 1,1'-Carbonyldiimidazol in 60 ml THF wird 1,5 h unter Rückfluß erhitzt. Daneben werden 2,16 g 4-[Amino-(hydroxyimino)-methyl]-benzoesäure ("A") in 60 ml Wasser unter Zugabe von 4,1 ml 2N Natronlauge gelöst. In diese Lösung wird die Lösung des Buttersäureimidazolid-Derivates  
15       getropft. Man rührt eine Stunde, arbeitet wie üblich auf und erhält 4-[4-(1-BOC-piperidin-4-yl)-butyrylamino-(hydroxyimino)methyl]-benzoesäure, F. 157-159°.  
2,6 g davon werden in Pyridin bei 100 °C cyclisiert. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2,3 g 5-(BOC-piperidin-4-ylpropyl)-3-(4-carboxy-  
20       phenyl)-1,2,4-oxadiazol, F. 192-194°.  
Durch Umsetzung von 1,86 g der vorstehenden Verbindung mit 0,82 g β-Alanin-tert.-butylester ("B") erhält man analog Beispiel 1 5-(BOC-piperidin-4-ylpropyl)-3-[4-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol als Öl, das anschließend in mit HCl gesättigtem Diethylether ge-  
25       rührt wird. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 0,45 g 5-(Piperidin-4-ylpropyl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 196 ° (Zers.).

- 30       Analog erhält man durch schrittweise Umsetzung und Abspaltung der Schutzgruppen, wie oben beschrieben,

von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit "A" und "B"

5-(Piperidin-4-yl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 249-251°;

35

von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit "C" und "B"

- 27 -

5-(Piperidin-4-yl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

von 2-(1-BOC-piperidin-4-yl)-essigsäure mit "A" und "B"

5 5-(Piperidin-4-ylmethyl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 92° (Zers.);

von 2-(1-BOC-piperidin-4-yl)-essigsäure mit "C" und "B"

10 5-(Piperidin-4-ylmethyl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 154 ° (Zers.);

von 4-(Pyridin-4-yl)-buttersäure mit "A"

15 5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-(4-carboxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol, F. 256-258°;

von 3-(1-BOC-piperidin-4-yl)-propionsäure mit "A"

5-(Piperidin-4-ylethyl)-3-(4-carboxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. > 290° und anschließender Umsetzung mit "B"  
20 5-(Piperidin-4-ylethyl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 264-265°;

von 4-(Pyridin-4-yl)-buttersäure mit "A" und "B"

25 5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 244-245°;

von 3-(1-BOC-piperidin-4-yl)-propionsäure mit "C"

5-(Piperidin-4-ylethyl)-3-(3-carboxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 281°;

30 von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit "C" und "B"

5-(Piperidin-4-yl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 220-224° (Zers.);

von 3-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-propionsäure mit "C" und "B"

35 5-(Piperidin-4-ylethyl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 120°;

- von 4-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-buttersäure mit "C" und "B"  
5-(Piperidin-4-ylpropyl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-  
1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 85° (Zers.);
- 5  
von 4-(4-Pyridyl)-buttersäure mit "C"  
3-[Amino-(4-(4-pyridyl)-butyryloxyimino)methyl]-benzoesäure, F.  
199° und daraus durch Cyclisierung in Pyridin bei 100°  
5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-(3-carboxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol,  
10 Hydrochlorid, F. 186-188°;
- von Pyridin-4-carbonsäure mit "C" und "B"  
5-(Pyridin-4-yl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-  
oxadiazol, Hydrochlorid, F. 225-226°;
- 15  
von Pyridin-4-carbonsäure mit "A" und "B"  
5-(Pyridin-4-yl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-  
oxadiazol, Hydrochlorid, F. 283-287°;
- 20  
von 4-(Pyridin-4-yl)-buttersäure mit "C" und "B"  
5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-  
1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 177-179°;
- 25  
Nach Abspaltung der BOC-Gruppe aus 5-(BOC-piperidin-4-ylpropyl)-3-(4-  
carboxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol und üblicher Aufarbeitung erhält man 5-  
(Piperidin-4-ylpropyl)-3-(4-carboxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid,  
F. 291-293°.
- 30  
Analog erhält man durch Umsetzung, Abspaltung der Schutzgruppen und  
üblicher Aufarbeitung
- von 4-(1-BOC-piperidin-4-yl)-buttersäure mit p-[Amino-(hydroxyimino)-  
methyl]-phenylessigsäure  
5-(Piperidin-4-yl-propyl)-3-(p-carboxymethylphenyl)-1,2,4-  
35 oxadiazol, Hydrochlorid, F. 256-258°;

- 29 -

- von (S)-2,6-Di-(BOC-amino)-hexansäure mit "C" und "B"  
(S)-5-(1,5-Diaminopent-1-yl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5 von (S)-2-Butylsulfonylamino-6-BOC-amino-hexansäure mit "C" und "B"  
(S)-5-(1-Butylsulfonylamino-5-amino-1-pentyl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
- 10 von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit (S)-O-[4-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-phenyl]-N-(butylsulfonyl)-serin  
(S)-3-[4-(5-(4-Piperidyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-2-(butylsulfonylamino)-propionsäure;
- 15 von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit "A" und (S)-2-(Butylsulfonylamino)- $\beta$ -alanin-tert.-butylester  
(S)-3-[4-(5-(4-Piperidyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-(butylsulfonylamino)-propionsäure.
- 20 Analog erhält man durch Umsetzung von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit "C" und 3-Amino-3-phenyl-propionsäure-tert.-butylester mit anschließender Abspaltung der Schutzgruppen  
5-(Piperidin-4-yl)-3-[3-(carboxy-(2-phenyl)-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 168°;
- 25 Beispiel 4
- Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 3-Cyanphenol und Hydroxylamin-hydrochlorid das 3-[Amino-(hydroxyimino)methyl]-phenol, Hydrochlorid, F. 220°.
- 30 Durch anschließende Umsetzung mit 4-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-buttersäure analog Beispiel 3 erhält man 3-[5-(1-BOC-Piperidin-4-ylpropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenol.  
Dieses Produkt ergibt mit Bromessigsäure-tert.-butylester das 5-(1-BOC-Piperidin-4-ylpropyl)-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl]-1,2,4-
- 35 oxadiazol.



- 30 -

Durch Abspaltung der BOC- und Estergruppe erhält man 5-(Piperidin-4-ylpropyl)-3-[3-(carboxymethoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, F. 241-245°.

5 Analog erhält man aus 5-(1-BOC-Piperidin-4-ylpropyl)-3-[4-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol  
5-(Piperidin-4-ylpropyl)-3-[4-(carboxymethoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

#### Beispiel 5

10 Analog Beispiel 3 erhält man aus 1-BOC-piperidin-4-carbonsäure und 3-[3-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-propionsäure ("D", F. 139°; erhältlich durch Umsetzung von 3-(3-Cyanbenzolsulfonamido)-propionsäure mit Hydroxylamin-hydrochlorid) die Verbindung 3-[3-(Amino-(1-BOC-4-piperidinyloxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-propionsäure.

15 Durch Cyclisierung in Eisessig und Abspaltung der BOC-Gruppe erhält man daraus 5-(4-Piperidinyloxyimino)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

20 Analog erhält man durch Umsetzung

von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit 3-[4-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-propionsäure ("E")  
25 5-(4-Piperidinyloxyimino)-3-[4-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Acetat, F. 253-260° (Zers.);

von 2-(1-BOC-piperidin-4-yl)-essigsäure mit "E"  
30 5-(Piperidin-4-ylmethyl)-3-[4-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

von 2-(1-BOC-piperidin-4-yl)-essigsäure mit "D"  
5-(Piperidin-4-ylmethyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

35 von 3-(1-BOC-piperidin-4-yl)-propionsäure mit "E"

- 31 -

5-(Piperidin-4-yl thyl)-3-[4-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-  
1,2,4-oxadiazol;

von 4-(Pyridin-4-yl)-buttersäure mit "E"

5  
5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-[4-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-  
1,2,4-oxadiazol;

von 3-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-propionsäure mit "D"

10 5-(Piperidin-4-ylethyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-  
1,2,4-oxadiazol;

von 4-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-buttersäure mit "D"

15 5-(Piperidin-4-ylpropyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-  
1,2,4-oxadiazol;

von Pyridin-4-carbonsäure mit "D"

5-(Pyridin-4-yl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-  
oxadiazol;

20 von Pyridin-4-carbonsäure mit "E"

5-(Pyridin-4-yl)-3-[4-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-  
oxadiazol;

von 4-(Pyridin-4-yl)-buttersäure mit "D"

25 5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-  
oxadiazol.

#### Beispiel 6

30 Analog Beispiel 5 erhält man aus 1-BOC-piperidin-4-carbonsäure und 3-[3-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-ethansulfonsäure die Verbindung 3-[3-(Amino-(1-BOC-4-piperidinyl-carbonyloxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-ethansulfonsäure.

35 Durch Cyclisierung in Eisessig und Abspaltung der BOC-Gruppe erhält man daraus 5-(4-Piperidinyl)-3-[3-(sulfoethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

- 32 -

Analog erhält man durch Umsetzung

- 5 von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit 3-[4-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-ethansulfonsäure  
5-(4-Piperidiny)-3-[4-(sulfoethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
- 10 von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit 3-[4-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzamido]-ethansulfonsäure  
5-(4-Piperidiny)-3-[4-(sulfoethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
- 15 von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit (2S)-2-Benzolsulfonylamino-3-[4-(amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzoylamino]-propionsäuresäuremethylester  
(2S)-2-Benzolsulfonylamino-3-[4-(5-piperidin-4-yl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoylamino]-propionsäuresäuremethylester, Hydrochlorid, F. 141°, und anschließender Esterspaltung
- 20 (2S)-2-Benzolsulfonylamino-3-[4-(5-piperidin-4-yl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoylamino]-propionsäuresäure, Hydrochlorid, F. 154°;
- 25 von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit (2S)-2-[(4-Tolyl)-sulfonylamino]-3-[4-(amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzoylamino]-propionsäuresäuremethylester  
(2S)-2-[(4-Tolyl)-sulfonylamino]-3-[4-(5-piperidin-4-yl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoylamino]-propionsäuresäuremethylester und anschließender Esterspaltung
- 30 (2S)-2-[(4-Tolyl)-sulfonylamino]-3-[4-(5-piperidin-4-yl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoylamino]-propionsäuresäure, Hydrochlorid, FAB 514.

#### Beispiel 7

- 35 Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung von 3-Nitropropionsäure mit 3-[3-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-propionsäure

- 33 -

("D") die Verbindung 5-(2-Nitroethyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

Durch Hydrierung an Palladium auf Aktivkohle erhält man daraus 5-(2-Aminoethyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

5 Durch anschließende Umsetzung mit 3,5-Dimethylpyrazol-1-formamidinium-nitrat (DPFN) erhält man 5-(2-Guanidinoethyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

#### Beispiel 8

10

Analog Beispiel 1 erhält man aus 4-Cyanbenzoylchlorid und 3-[3-(Amino(hydroxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-propionsäure ("D") die Verbindung

15 5-(4-Cyanphenyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

Durch anschließende Umsetzung mit H<sub>2</sub>S, nachfolgender Methylierung und Umsetzung mit Ammoniumacetat erhält man 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

#### 20 Beispiel 9

Zu einer Lösung von (S)-3-[4-(5-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-amino-propionsäure ("F") in DMF gibt man äquimolare Mengen Methylsulfonylchlorid und Cäsiumcarbonat. Man rührt eine

25 Stunde, arbeitet wie üblich auf und erhält (S)-3-[4-(5-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-(methylsulfonylamino)-propionsäure.

Analog erhält man aus "F" und p-Toluolsulfonsäurechlorid

30 (S)-3-[4-(5-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-(p-tolylsulfonylamino)-propionsäure.

Durch Abspaltung der BOC-Gruppe erhält man aus

35 (S)-3-[4-(5-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-(methylsulfonylamino)-propionsäure

- 34 -

(S)-3-[4-(5-(Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-(methylsulfonylamino)-propionsäure und aus

5 (S)-3-[4-(5-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-(p-tolylsulfonylamino)-propionsäure

(S)-3-[4-(5-(Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-(p-tolylsulfonylamino)-propionsäure.

#### Beispiel 10

10

Durch Veresterung mit Methanol erhält man aus 5-(Piperidin-4-yl-propyl)-3-(p-carboxymethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol

5-(Piperidin-4-yl-propyl)-3-(p-methoxycarbonylmethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol, Acetat, F. 183° und

15

aus 5-(Piperidin-4-yl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol

5-(Piperidin-4-yl)-3-[3-(methoxycarbonylethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 190-191°

20

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

#### **Beispiel A: Injektionsgläser**

25

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

30

#### **Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

35

- 35 -

**Beispiel C: Lösung**

5 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

**Beispiel D: Salbe**

10 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel E: Tabletten**

15 Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

20

**Beispiel F: Dragees**

25 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

**Beispiel G: Kapseln**

30 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

**Beispiel H: Ampullen**

35 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingun-

- 36 -

gen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

5

10

15

20

25

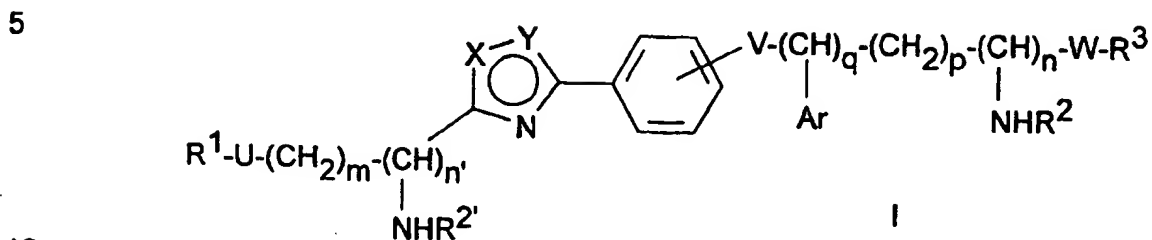
30

35

- 37 -

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Form I I



worin

- 15
- R<sup>1</sup>** NH<sub>2</sub>, -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH-, einen einfach durch -C(=NH)-NH<sub>2</sub> substituierten Phenylrest, einen unsubstituierten oder einfach durch NH<sub>2</sub> substituierten Pyrimidinyl-, Tetrahydropyrimidinyl-, Pyridyl- oder Tetrahydropyridylrest, einen unsubstituierten oder einfach durch Pyridyl substituierten Piperazinyl- oder Piperidinylrest, wobei NH, NH<sub>2</sub>, -C(=NH)-NH<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH- auch einfach durch A-CO, Ar-alk-CO, A-O-CO, Ar-alk-O-CO oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein können,
- 20
- 25 **R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>** jeweils unabhängig voneinander H, A-CO, A-O-CO, A-sulfonyl, einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, Alkyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, CONH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> oder NO<sub>2</sub> substituierten Benzoyl-, Heteroaroyl- oder Phenylsulfonylrest,
- 30
- 35 **R<sup>3</sup>** OH, A-O, NH-COOR<sup>4</sup>, einen Aminosäurerest ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Ala, β-Ala, 3-Amino-3-alkylpropionsäure, 3-Amino-3-alkinylpropionsäure, 3-Amino-3-phenylpropionsäure, Aminomalonsäure, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln, Glu, Gly,



- 38 -

5	His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Sar, Ser, Thr, Trp, Taurin, Tyr, Val, wobei die genannten Aminosäuren auch derivatisiert sein können, und die Aminosäurereste über die Amino- gruppe mit dem Rest W verknüpft sind,	
	$R^4$	A oder Ar-alk,
10	U	eine Bindung oder O,
	V	eine Bindung, O, CONH oder $S(O)_k$ ,
15	W	CO oder falls V eine Bindung und n, p und q Null bedeuten, auch $SO_2$ ,
	X, Y	jeweils unabhängig voneinander N oder O, wobei $X \neq Y$ ,
20	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, A-O, A-O-CO, $CONH_2$ , $NH_2$ oder $NO_2$ substituiertes Phenyl,
25	Hal	F, Cl, Br oder I,
	A	Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
	alk	alkylen mit 1-6 C-Atomen,
30	m	0, 1, 2, 3 oder 4,
	n, n', q	jeweils unabhängig voneinander 0 oder 1,
35	k, p	jeweils unabhängig voneinander 0, 1 oder 2
	bedeuten,	

- 39 -

wobei, sofern es sich um Reste optisch aktiver Aminosäuren und Aminosäurederivate handelt, sowohl die D- als auch die L-Formen eingeschlossen sind,

5

sowie ihre Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1

10

a) 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

b) 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(carboxymethoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

15

c) 5-(4-Piperidiny)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

20

d) 5-(Piperidin-4-ylpropyl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

e) 5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-(3-carboxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol;

25

f) 5-(4-Pyridiny)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

g) 5-(4-Piperidiny)-3-[4-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

30

h) 5-(4-Piperidiny)-3-[4-(sulfoethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

35

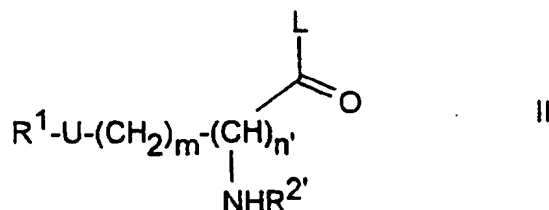
3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet,

-40-

(a) daß man eine Verbindung der Form II aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

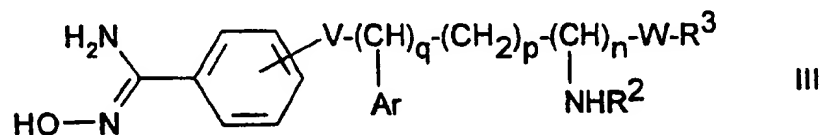
oder,

(b) daß man eine Verbindung der Formel II



worin  $\text{R}^1$ , U,  $\text{R}^{2'}$ , m und  $n'$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bzw. leicht nucleophil substituierbare Abgangsgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III

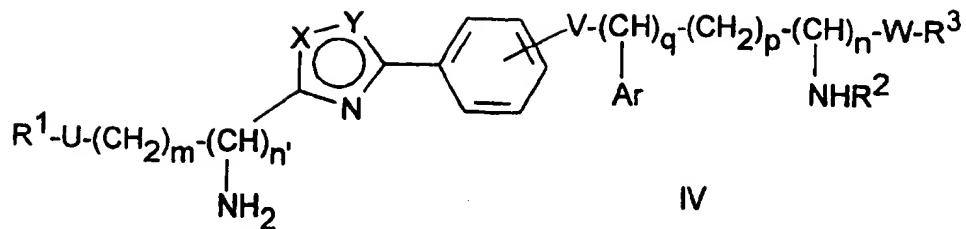


worin V, W,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , Ar, n, p und q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, oder

(c) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin n' Null bedeutet, eine Verbindung der Formel I

- 41 -



5

worin

 $n'$  0, und

10

$R^1$ ,  $R^3$ , U, V, W, X, Y, Ar, m, n, p und q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel V

15

 $R^2$ -L

V

worin L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bzw. leicht nucleophil substituierbare Abgangsgruppe bedeutet,

20

umsetzt, oder

(d) daß man eine Aminogruppe durch Umsetzung mit einem amidinierenden Mittel in eine Guanidinogruppe umwandelt,

25

oder,

(e) daß man einen Rest  $R^3$  in einen anderen Rest  $R^3$  umwandelt, indem man einen Ester der Formel I verseift, oder eine Carbonsäure der Formel I verestert,

30

oder,

(f) daß man eine Methylsulfinimidoylgruppe in eine Amidin-Gruppe überführt,

35

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

- 42 -

- 5           4.    Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
- 10           5.    Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
- 15           6.    Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als GPIIb/IIIa-Antagonisten zur Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen und Arteriosklerose.
- 20           7.    Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als  $\alpha_v$ -Integrininhhibitoren zur Bekämpfung von pathologisch angiogenen Erkrankungen, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen.
- 25           8.    Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 30           9.    Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Apoplexie, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen.

35

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/02555

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D271/06 C07D413/04 A61K31/41 A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 935 523 A (AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO) 28 August 1963 see claim 1 ---	1
X	US 4 135 910 A (R. K. HOWE) 23 January 1979 see example 5 ---	1
A	WO 94 22846 A (PFIZER INC.) 13 October 1994 see page 31, line 7 - page 31, line 22; claims 1-33 ---	1-9
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 102, no. 8, 28 March 1977 & JP 51 143669 A (TAKEDA CHEM. IND. LTD.), 10 December 1976, see abstract ---	1-9
-/--		



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 October 1997

Date of mailing of the international search report

27. 10. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/02555

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 104, no. 5, 4 May 1977 & JP 52 000272 A (TAKEDA CHEM. IND., LTD.), 5 January 1977, see abstract	1-9
A	--- S. YURIGI ET AL.: "Syntheses of N-heterocyclic compounds. IV. Hypocholesterolemic 1,2,4-oxadiazole derivatives" CHEM. PHARM. BULL., vol. 21, no. 9, 1973, pages 1885-1893, XP002040656	1-9
A	--- S. BORG ET AL.: "1,2,4-Oxadiazole derivatives of phenylalanine: potential inhibitors of substance P endopeptidase" EUR. J. MED. CHEM., vol. 28, no. 10, 1993, pages 801-819, XP002040657 the whole document -----	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/02555

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 935523 A		US 3251840 A	17-05-66
US 4135910 A	23-01-79	NONE	
WO 9422846 A	13-10-94	FI 941452 A	01-10-94



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern.ionales Aktenzeichen

PCT/EP 97/02555

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D271/06 C07D413/04 A61K31/41 A61K31/435

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GB 935 523 A (AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO) 28.August 1963 siehe Anspruch 1 ---	1
X	US 4 135 910 A (R. K. HOWE) 23.Januar 1979 siehe Beispiel 5 ---	1
A	WO 94 22846 A (PFIZER INC.) 13.Oktober 1994 siehe Seite 31, Zeile 7 - Seite 31, Zeile 22; Ansprüche 1-33 ---	1-9
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 102, no. 8, 28.März 1977 & JP 51 143669 A (TAKEDA CHEM. IND. LTD.), 10.Dezember 1976, siehe Zusammenfassung ---	1-9
	-/-	

<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p>	<p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts
9.Oktober 1997	27. 10. 97
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Herz, C

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 104, no. 5, 4.Mai 1977 & JP 52 000272 A (TAKEDA CHEM. IND., LTD.), 5.Januar 1977, siehe Zusammenfassung ---	1-9
A	S. YURIGI ET AL.: "Syntheses of N-heterocyclic compounds. IV. Hypocholesterolemic 1,2,4-oxadiazole derivatives" CHEM. PHARM. BULL., Bd. 21, Nr. 9, 1973, Seiten 1885-1893, XP002040656 ---	1-9
A	S. BORG ET AL.: "1,2,4-Oxadiazole derivatives of phenylalanine: potential inhibitors of substance P endopeptidase" EUR. J. MED. CHEM., Bd. 28, Nr. 10, 1993, Seiten 801-819, XP002040657 * gesamtes Dokument * -----	1-9

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 935523 A		US 3251840 A	17-05-66
US 4135910 A	23-01-79	KEINE	
WO 9422846 A	13-10-94	FI 941452 A	01-10-94